



VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER E.V.


# SO FUNKTIONIEREN ARZNEIMITTEL

ERKLÄRUNGEN UND BEISPIELE

F&E KONKRET 2

DER **VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTEL-  
HERSTELLER E.V. (VFA)**, DEM 45 WELTWEIT  
FÜHRENDE FORSCHENDE ARZNEIMITTELHERSTELLER  
ANGEHÖREN, TRITT DAFÜR EIN, DASS  
THERAPEUTISCHER FORTSCHRITT DAUERHAFT  
FÜR ALLE PATIENTEN ZUR VERFÜGUNG STEHT.

ER SUCHT DEN DIALOG MIT DER ÖFFENTLICHKEIT  
UND DER POLITIK. ER WILL VERSTÄNDNIS FÜR  
DIE **FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG („F&E“)**  
VON ARZNEIMITTELN WECKEN UND FÜR IHRE  
AKZEPTANZ WERBEN. DIE **BROSCHÜRENREIHE  
„F&E KONKRET“** SOLL DAZU BEITRAGEN.





Arzneimittel retten Leben und verbessern die Lebensqualität der Patienten. Viele lebensbedrohliche Infektionskrankheiten haben dank Antibiotika und Impfstoffen ihren Schrecken verloren. Arzneimittel ersparen Patienten oft chirurgische Eingriffe, z. B. bei Magengeschwüren. Krankheiten, die früher eine Krankenhauseinweisung erforderten, lassen sich dank des Einsatzes innovativer Arzneimittel heute ambulant behandeln. Vorbeugende Blutdrucksenkung verringert das Herzinfarktrisiko. Die Liste von Beispielen für den unmittelbaren Nutzen von Arzneimitteln ließe sich noch lange fortsetzen.

Die Anforderungen an ein innovatives Arzneimittel sind hoch: Sein Wirkstoff soll möglichst die Krankheitsursache bekämpfen oder zumindest die Symptome zielgerichtet und wirkungsvoll lindern – in geringen Dosen und möglichst, ohne unerwünschte Wirkungen zu entfalten. Dabei muss er oft einen langen Weg durch den Körper zurücklegen. Er passiert viele Orte, an denen er bereits wirken kann, bevor er am eigentlichen Ziel ankommt. Er muss Hürden überwinden, die ihm aufgrund seiner chemischen Natur eigentlich unüberwindbar sind, er kann vom Organismus unbrauchbar gemacht und von Stoffen im Blut abgefangen werden, ohne jemals zu wirken.

Diese Broschüre beschreibt den Weg eines Wirkstoffes bis zum Zielort im Körper, die Hürden, die dabei zu überwinden sind sowie die eigentlichen Wirkungsmechanismen, die gemeinsam die Funktionsweise eines Arzneimittels bestimmen.

Der VFA möchte damit zum besseren Verständnis der Qualität und Bedeutung von Arzneimitteln beitragen, die in der öffentlichen und politischen Diskussion allzuoft nur als Kostenfaktor gesehen werden.

# EXTRAKTE, PÜLVERCHEN UND TINKTUREN: SCHON LANGE VERWENDET DER MENSCH ARZNEIMITTEL

2 ..... Schon in den alten Hochkulturen der Antike – und vermutlich bereits erheblich früher – haben Menschen versucht, Leiden jeglicher Art mit speziellen Zubereitungen verschiedenster Substanzen zu lindern. Die entsprechenden Zutaten haben sie mit größter Sorgfalt zusammengestellt. Allerdings war damals eine systematische Suche nach Wirkstoffen, wie wir sie heute kennen, nicht möglich und damit auch nicht die Behandlung der Krankheitsursachen. Sie waren lange Zeit unbekannt.

Schon sehr früh war die Heilkunde eine Domäne von Spezialisten, die sich unter anderem auch an der Zubereitung von Extrakten, Pülverchen und Tinkturen versuchten. Ihre verfügbaren Rohstoffe stammten aus dem Reich der Pflanzen, der Tiere oder auch der Mineralien. „In his tribus versantur: In diesen drei Dingen sind sie bewandert.“ Dieser Spruch ziert noch heute das Ständewappen französischer Pharmazeuten, auf dem sich eine Schlange an einer Palme emporwindet, die sich ihrerseits über einem Felsen erhebt.

## PFLANZEN, TIERE UND MINERALIEN ALS ARZNEIMITTEL-ROHSTOFFE

Die Heilmittel wurden ausschließlich durch Versuch und Irrtum entwickelt. Dennoch waren sie teilweise sehr wirksam. So haben bereits die Sumerer, die im dritten vorchristlichen Jahrtausend im südlichen Mesopotamien lebten, Blutungen nach der Geburt bei Frauen mit Mutterkorn behandelt. Das ist ein Pilz, der Getreide befällt. Er wächst aus der Ähre in Form eines schwarzvioletten „Korns“ heraus. Heute weiß man, dass er eine Fülle von hochgiftigen Substanzen enthält, die in sehr niedriger Dosierung als Arzneistoffe wirken. Seinen blutungsstillenden Effekt verursacht ein Inhaltsstoff, der direkt auf die Gebärmuttermuskulatur wirkt. Durch Verkürzung der Muskelfasern wird die Nachblutung vermindert und die Rückbildung der Gebärmutter gefördert.

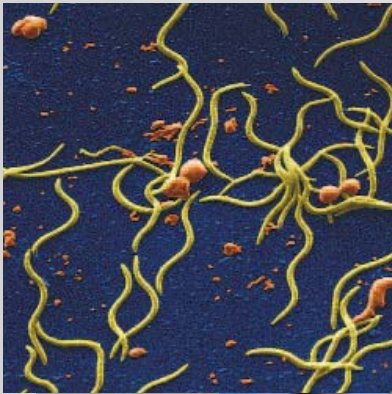
Weniger erfolgreich, dafür aber um so spektakulärer ist die Geschichte eines jahrhundertlang angewandten Extraktes aus der Spanischen Fliege. Der Genuss eines Extraktes aus diesem Insekt sollte dem „Ableiten schlechter Säfte“ förderlich sein, häufig wurde er auch als Aphrodisiakum benutzt. Hinter der angeblich heilenden oder potenzfördernden Wirkung steckte allerdings nicht mehr als das Prinzip Hoffnung; denn außer dem Giftstoff Cantharidin, der auf der Haut zur Blasenbildung führt und, wenn er geschluckt wird, besonders nierenschädigend ist, enthält die Spanische Fliege keine pharmakologisch interessanten Bestandteile.

Wirklich bedeutsam wurden Arzneimittel aus tierischen Bestandteilen erst wieder zu Anfang des letzten Jahrhunderts, als es gelang, wirksame Einzelsubstanzen wie Adrenalin, Insulin oder das Schilddrüsenhormon, aber auch das blutgerinnungshemmende Heparin aus Tieren oder tierischen Organen zu isolieren.

Heilmittel aus dem Reich der Mineralien setzten beispielsweise die alten Griechen erfolgreich ein. So beschreibt der berühmte Arzt Dioskurides schon im ersten Jahrhundert vor Christus ein Rezept zur Linderung von Magenbeschwerden. Danach sollte man in Wasser gelöstes Pulver des Specksteins zu sich nehmen. Speckstein, auch Steatit, Talk oder Talkum genannt, enthält Verbindungen, die die überschüssige Magensäure neutralisieren können. Nach demselben Prinzip funktionieren heute noch die so genannten Antazida, millionenfach genutzte Medikamente gegen Magenbeschwerden.

# MODERNE ARZNEIMITTEL SIND ZIELGERICHTET

4



DAS ERSTE ER-  
FOLGREICHE MEDI-  
KAMENT GEGEN  
DEN ERREGER DER  
SYPHILIS (HIER  
EINE ELEKTRONEN-  
MIKROSKOPISCHE  
AUFNAHME IDEN-  
TISCH AUSSEHEN-  
DER, NAH MIT DEM  
ERREGER VERWAND-  
TER BAKTERIEN)  
WAR ANFANG DES  
20. JAHRHUNDERTS  
EIN MEILENSTEIN  
AUF DEM WEG ZUM  
ZIELGERICHTETEN  
EINSATZ VON  
ARZNEIMITTELN.



HEUTE SUCHEN  
FORSCHER SYSTE-  
MATISCH NACH  
WEGEN, KRANK-  
HEITEN ZIELGENAU  
ZU BEHANDELN.



Lange Zeit – bis zum Beginn des Industriezeitalters – waren Ärzte und Apotheker bestrebt, Heilmittelmischungen zu finden, die so umfassend waren, dass sie möglichst gegen alle vorstellbaren Krankheiten etwas Wirksames enthielten. Aus einem solchen Allheilmittel, so hatten sie gehofft, würde sich der Organismus für die Wiederherstellung seiner Gesundheit schon das „Passende“ herausuchen.

Der zielgerichtete Einsatz von Arzneimitteln gegen bestimmte Krankheiten schaffte erst zu Beginn des letzten Jahrhunderts den Durchbruch. Die erfolgreiche Behandlung der Syphilis war ein Meilenstein in dieser Entwicklung.

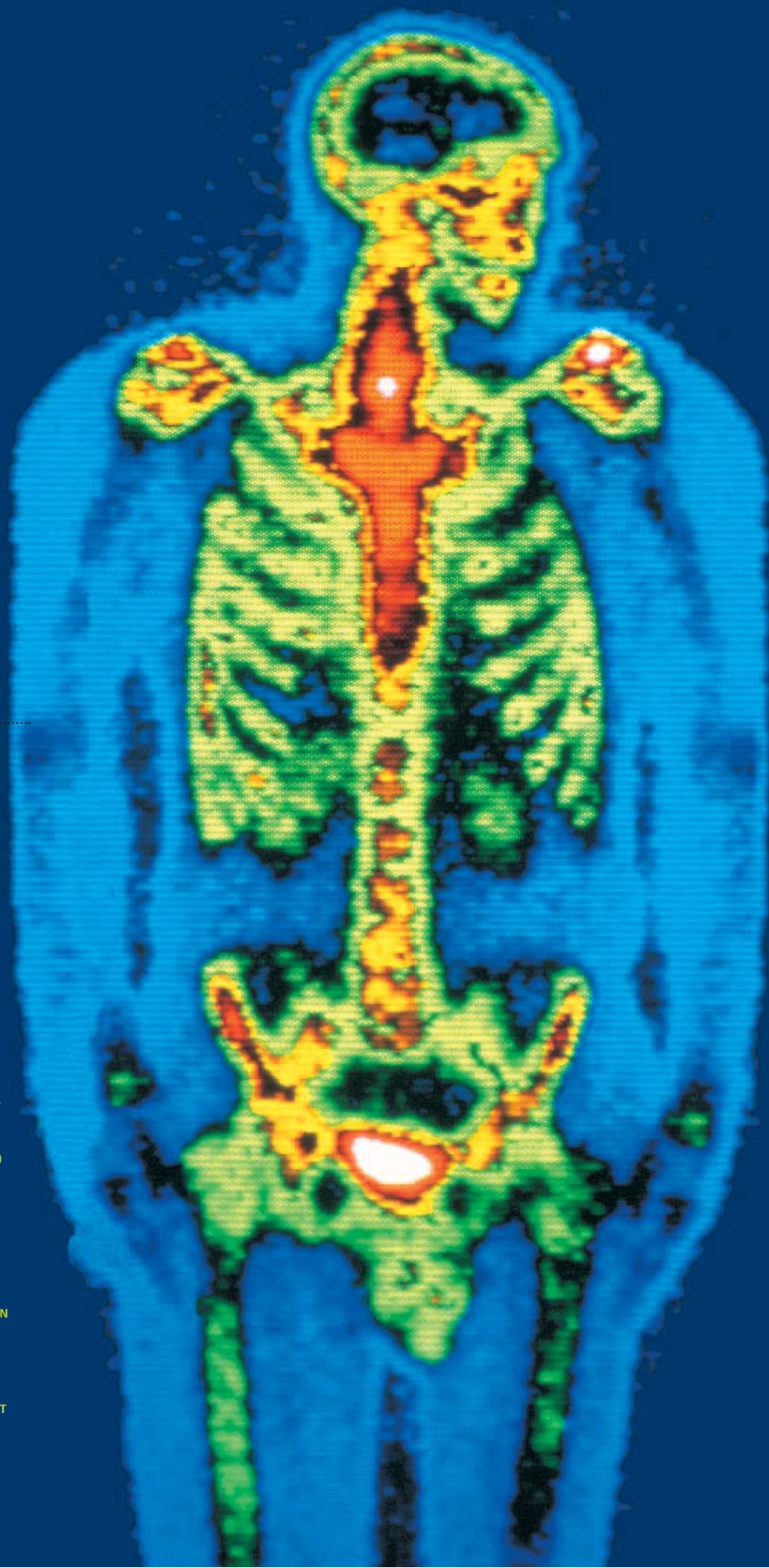
Die ersten Berichte über Syphilis, die in Europa und in Asien wütete, stammen aus dem ausgehenden 15. Jahrhundert. „Große Pocken“ wurde sie genannt. Als eigene Krankheit neben weichem Schanker und Gonorrhoe wurde die Syphilis Mitte des 19. Jahrhunderts erkannt. Seit 1905 schließlich ist der Erreger der Krankheit bekannt, ein spiralig gewundenes Bakterium namens *Treponema pallidum*.

Noch Ende des 19. Jahrhunderts versuchten Ärzte, die Syphilis mit Quecksilberpräparaten zu behandeln. Diese waren für den Patienten allerdings mindestens ebenso schädlich wie für den Krankheitserreger. Heftiges Erbrechen, Durchfälle, die Zähne lockerten sich: Das waren einige Nebenwirkungen der Quecksilbertherapie. Bei längerem Gebrauch wurde das Nervensystem geschädigt, die Kranken litten unter starkem Zittern, Schlaflosigkeit und Sprachstörungen. Je nach Konstitution des Patienten wurden die Nieren früher oder später vergiftet, und das resultierende Nierenversagen führte zum Tode. Eine solche Syphilis-Behandlung ließ sich rational nur mit der Hoffnung begründen, dass die Krankheitserreger durch die Therapie eher zugrunde gingen als der Patient.

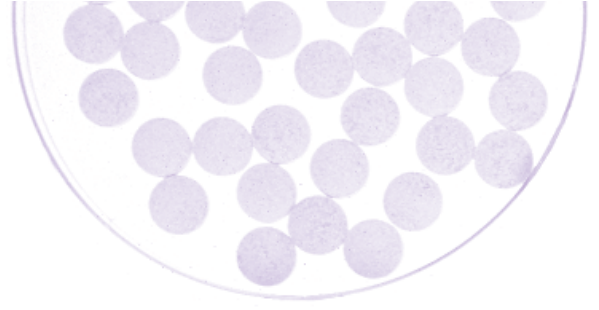
Der Fortgang der Geschichte ist eng mit dem Namen Paul Ehrlich (1852-1915) verknüpft. Bereits in den achtziger Jahren des 19. Jahrhunderts war es ihm gelungen, unter dem Mikroskop Krankheitserreger anzufärben, ohne dass der Farbstoff auch auf Körperzellen des Patienten haften blieb. Wenn es möglich war, so Ehrlichs Argumentation, Mikroorganismen derart zielgerichtet zu markieren, dann sollte es auch möglich sein, sie selektiv zu bekämpfen, ohne dem Patienten Schaden zuzufügen.

Tatsächlich gelang Ehrlich und seinem japanischen Kollegen Sahachiro Hata im Jahre 1909 ein entscheidender Durchbruch in der Syphilis-Therapie: Die von ihnen hergestellte Arsenverbindung „Salvarsan“ war gegen *Treponema pallidum* sehr viel wirksamer als die Quecksilberpräparate und hatte gleichzeitig weniger unerwünschte Auswirkungen auf den Allgemeinzustand des Patienten.

DAMIT DER MENSCHLICHE ORGANISMUS FUNKTIONIERT, MÜSSEN MEHR ALS 1000 VERSCHIEDENE ZELLTYPEN IN MEHR ALS 100 ORGANEN MIT MEHR ALS 10000 WIRKSTOFFEN ZUSAMMENSPIELEN. DIE SUCHE NACH MASSGESCHNEIDERTEN WIRKSTOFFEN SETZT VORAUS, DASS DIE REGELN FÜR DIESES ZUSAMMENSPIEL WEITGEHEND BEKANNT SIND.







Selektive Toxizität (d. h. Giftigkeit) hieß von nun an das Gebot der Stunde oder anders ausgedrückt: Wenn man eine Störgröße im Organismus identifiziert hat, sei es nun einen Krankheitserreger oder einen Defekt im körpereigenen Regelsystem, dann sollte diese Störgröße möglichst zielgerichtet angegangen werden, ohne dass intakte Strukturen des Organismus Schaden nehmen.

Mit der Konzentration auf die gezielte Behandlung einer möglichst genau beschriebenen Störung waren nun nicht mehr Substanzmischungen mehr oder minder bekannter Zusammensetzung gefragt; vielmehr bemühten sich Pharmazeuten darum, wirksame Einzelsubstanzen zu finden, mit denen sie die der Krankheit jeweils zugrunde liegende Störung beseitigen konnten.

In den folgenden Jahrzehnten gewann zudem die synthetische Herstellung von Medikamenten in chemischen Laboratorien an Bedeutung. Naturstoffe wurden durch chemische Veränderung in ihrer Wirkung verbessert. Seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts eröffnete die Gentechnik die Möglichkeit, Botenstoffe des Körpers exakt zu kopieren und als Arzneimittel einzusetzen. Heute sind Forscher in der Lage, Wirkstoffe herzustellen, die zielgenau gegen eine Störung gerichtet sind.

## ZIELGENAUE WIRKSTOFFE AUS DEM LABOR

Eine solch rationale Vorgehensweise setzt voraus, dass die Regeln, nach denen der Organismus „funktioniert“, weitgehend bekannt sind. Dazu zwei Beispiele: Die gutartige Prostatavergrößerung, „Benigne Prostata-Hyperplasie (BPH)“ genannt, trifft nahezu jeden zweiten Mann über 50, und in höherem Lebensalter ist die Prostata bei bis zu 80 Prozent der Männer vergrößert. Bei einem Teil der Betroffenen wird die Blase nicht mehr vollständig entleert. Immer häufiger müssen die Patienten dann zur Toilette, ohne sich wirklich „erleichtern“ zu können. Wird die Krankheit nicht behandelt, so droht schließlich ein lebensbedrohlicher Harnrückstau bis in die Nieren.

Vor der eigentlichen Arzneimittelentwicklung musste die Frage gelöst werden, welche Störung oder Veränderung im Organismus für die Wucherung der Prostata verantwortlich ist. Mitte der siebziger Jahre hatten amerikanische und britische Forscher zeitgleich nachgewiesen, dass das vermehrte Wachstum von einer übermäßigen Hormon-Produktion in der Prostata herrührt. Das im Alter

offensichtlich im Überschuss produzierte Hormon ist ein Abkömmling des Geschlechtshormons Testosteron, das „5-alpha-Dihydrotestosteron“ oder kurz DHT.

Das bedeutete, dass man die krankhafte Prostatavergrößerung womöglich über eine medikamentöse Beeinflussung der körpereigenen DHT-Synthese behandeln konnte. DHT wird in der Prostata aus Testosteron hergestellt. Diese Reaktion wird durch ein bestimmtes Enzym unterstützt. Enzyme sind Eiweißmoleküle mit erstaunlichen Fähigkeiten. Sie lassen sich mit Fertigungsrobotern an einem Fließband vergleichen: Sie packen sich das Werkstück an einer bestimmten Stelle, verändern es, indem sie beispielsweise ein zusätzliches Blech anschrauben, und reichen das so veränderte Werkstück weiter. Dann packen sie sich das nächste Werkstück, verändern es auf dieselbe Weise und reichen es wieder weiter. Auch Enzyme agieren immer gleich: Sie „packen“ sich chemische Substanzen, verändern sie und lösen sich von ihnen, ohne sich selbst dabei zu verändern.

Und in der Prostata? Dort „packt“ sich das Enzym für die DHT-Produktion das Hormon Testosteron mit seinem haargenau passenden Greifarm, verändert es an einer Stelle und setzt es als DHT wieder frei. Um also die bei einer Prostatavergrößerung beobachtete Überproduktion von DHT einzudämmen, so die Überlegung der Arzneimittelentwickler, müsste man möglichst viele Fertigungsroboter für das Hormon, das die Krankheit verursacht, also viele Enzym-Moleküle blockieren.

Hier beginnt die moderne Variante der Arzneistoffentwicklung, auch Drug Design genannt. Wenn Chemiker und Pharmakologen wissen, welche Struktur im Organismus spezifisch blockiert werden soll, können sie eine Substanz konstruieren, die noch besser an den Greifarm des Enzyms passt als das Testosteron und dort möglichst kleben bleibt. Dann kann der Greifarm sein eigentliches Werkstück, das Testosteron, nicht mehr packen. Je mehr Enzym-Moleküle auf diese Weise blockiert werden, um so weniger DHT produziert die Prostata.

Die Herstellung eines geeigneten Enzym-Hemmers oder „Greifarm-Blockierers“ gelingt natürlich nicht auf Anhieb. Im Allgemeinen werden eine ganze Reihe von Substanzen hergestellt, die sich nur wenig voneinander unterscheiden. Anschließend wird jede einzelne im Reagenzglas auf ihre Fähigkeit getestet, das Enzym zu blockieren. Die wirkungsvollsten Substanzen werden dann im Tierversuch geprüft und schließlich im Rahmen klinischer Studien Menschen verabreicht. Bei der Suche nach den besten Enzym-Hemmern hilft auch der Computer. Wenn die Struktur des Enzyms genau bekannt ist, kann man sie räumlich dar-



MIT COMPUTERHILFE – Z. B. MIT VIRTUAL REALITY, DIE DEM WISSENSCHAFTLER DEN EINDRUCK VERMITTELT, ER KÖNNE MOLEKÜLE MIT BLOSSEN HÄNDEN FORMEN UND WENDEN – VERSUCHEN FORSCHER VORHERZUBESTIMMEN, WIE ARZNEISTOFFE GEBAUT SEIN MÜSSEN, DAMIT SIE ZIELGENAU WIRKEN.

stellen und dann mit dem Computer vorherbestimmen, welche Substanzen sich besonders fest an die Greifarme des Enzyms binden.

F&E KONKRET 2

Das zweite Beispiel für die zielgerichtete Erforschung und Entwicklung eines Medikaments ist Imatinib. Hierbei handelt es sich um den ersten Vertreter einer neuen Generation von Arzneimitteln gegen Krebs. Imatinib wird gegen die chronisch-myeloische Leukämie (CML) eingesetzt, eine seltene, aber sehr gut untersuchte Krebsart, an der jährlich ein bis zwei Menschen pro 100.000 Einwohner erkranken. Die meisten CML-Fälle sind genetisch bedingt: Durch eine Umlagerung auf den Chromosomen 9 und 22 kommt es zu einer Verschmelzung von zwei normalerweise getrennten Genen. Dieses fusionierte Gen ist ständig aktiv und führt zur Herstellung eines Enzyms aus der Gruppe der Tyrosinkinase, das das Zellwachstum anregt. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde ein Wirkstoff gesucht, der dem ungehemmten Wirken dieser speziellen Tyrosinkinase Einhalt gebietet.

Imatinib war das Ergebnis: Es blockiert genau jene Andockstelle dieser Tyrosinkinase, an der sich sonst der Energiespender ATP anlagert, ohne den das Enzym nicht funktionieren kann. Damit bleiben die Wachstumssignale aus und die Krebszelle stirbt ab. Gesunde Zellen werden dagegen von Imatinib nicht beeinträchtigt. Inzwischen wird dieser Wirkstoff auch bei einigen weiteren Krebsarten geprüft, da er neben der CML-spezifischen Tyrosinkinase noch zwei weitere Tyrosinkinase hemmt. Und eine ganze Reihe von weiteren Signalblockern, die gezielt die Informationsüberträger wie die Tyrosinkinase hemmen, werden bei Krebspatienten geprüft.



## DIE GALENIK MACHT AUS DEM ARZNEISTOFF EIN ARZNEIMITTEL

Bevor ein Arzneistoff wirken kann, muss er zunächst dorthin gelangen, wo er seine Aktivität entfalten soll. Der Weg zum Ort der Wirkung ist mit vielerlei Hindernissen gespickt, die nur mit speziellen „Transportmitteln“ überwunden werden können.

Tabletten oder Dragees sind zum Beispiel geeignete Vehikel, um Arzneistoffe über Magen und Darm und von dort über das Blut an den Wirkort zu befördern. Dieser Umweg über den Verdauungstrakt nimmt natürlich Zeit in Anspruch. Deshalb dauert es erfahrungsgemäß etwa bis zu einer Stunde, bis beispielsweise eine Schmerztablette spürbar wirkt. Sehr viel schneller wirkt der Arzneistoff, wenn er als Injektionslösung direkt ins Blut gespritzt wird. Bei dieser Darreichungsform tritt die Wirkung häufig schon während der Injektion ein.

10 .....

Die Kunst, Arzneistoffe in geeignete Transportformen und damit zu wirksamen Arzneimitteln zu verpacken, wird Galenik genannt. Namensgeber für diese Teildisziplin der Pharmazie ist der griechische Arzt Galenus von Pergamon, der vom Jahr 129 bis 199 unserer Zeitrechnung lebte. Er war Leibarzt mehrerer römischer Kaiser und hat eine umfangreiche Schriftensammlung über das damalige medizinische Wissen angelegt.

Die Galenik eines Arzneimittels hat unter Umständen entscheidenden Einfluss auf seine therapeutische Wirksamkeit. Ein Schmerzmittel kann beispielsweise als Tablette eingenommen werden, aus der der Wirkstoff im Dünndarm umgehend freigesetzt wird. Das heißt, die schmerzstillende Wirkung ist nach relativ kurzer Zeit erreicht. Derselbe Arzneistoff kann aber auch sehr viel langsamer freigesetzt werden.

Dazu pressen Pharmazeuten den Wirkstoff in der Tablette in ein mikroskopisch kleines Gitter, aus dem er sich im Dünndarm des Patienten nur sehr langsam herauslöst. Durch diese verlangsamte, „retardierte“, Freisetzung gelangen nur relativ kleine Arzneistoffmengen ins Blut, die schmerzstillende Wirkung bleibt also über einen längeren Zeitraum (bis zu acht Stunden) erhalten. Geeignet wäre diese Retard-Form des Schmerzmittels z. B. für einen Rheuma-Patienten, der unter chronischen Schmerzen leidet, die fortwährend mit niedrigen Schmerzmitteldosen erträglich gehalten werden müssen.

Eine schnellere Variante, gerade bei Schmerzmitteln, bieten Lutschtabletten. Hierbei gelangt der Arzneistoff über die Mundschleimhaut während des Lutschens in die Blutbahn. Ebenfalls sehr schnell wirken Brausetabletten, die jedoch nur für wasserlösliche Arzneistoffe geeignet sind.

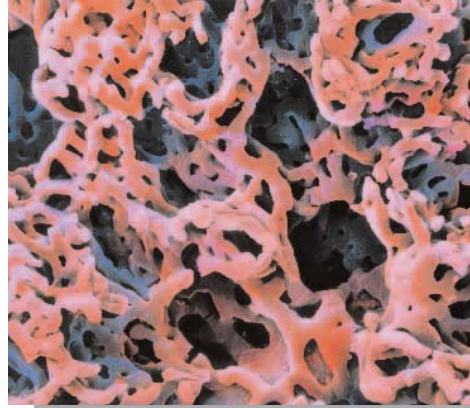
Bei großen Arzneistoff-Molekülen zeigt sich auch bei der transdermalen Applikation die Schwierigkeit, diese durch die Haut zu bekommen. Es gibt bereits kreative Lösungsansätze, wie z. B. die Insulinspritze ohne Nadel oder die „Begleitung“ der Moleküle und deren Einschleusen in die Haut mittels „Transportkugel“, z. B. Liposomen, Transfersomen oder Mikropartikel. Diese Kugeln können aus hautverwandten Lipiden bestehen und sind sehr flexibel und hydrophil. Gibt man z. B. eine Mischung von Transfersomen und Arzneistoff als Lösung auf die Haut, können die großen Arzneistoffmoleküle sozusagen „huckepack“ zwischen den Hautzellen in die wasserreiche tiefere Hautschicht eingebracht werden und im Gewebe den Blutkapillaren zugeführt werden.

Es gibt auch Versuche, Insulin in so genannten Mikropartikeln zu verkapseln und zu injizieren. Die Hülle aus Polymeren soll das Insulin schützen und vermehrt an den Zielort im Körper bringen und dort möglichst anreichern. Dafür wird versucht, die Oberfläche der Mikrokapsel z. B. mit Antikörpern zu verändern.

Biotechnologische Wirkstoffe stellen den Galeniker vor besonders hohe Herausforderungen: Diese Eiweißstoffe sind nicht nur sehr empfindliche, sondern auch sehr große Moleküle. Sie werden im Magen – wie die Eiweißstoffe aus der Nahrung – verdaut und damit unwirksam und müssen daher in den meisten Fällen gespritzt oder als Infusion gegeben werden. Aber dank der Kreativität der Galeniker konnten bei einigen biotechnologischen Arzneimitteln andere, weniger belastende Mittel und Wege für die Verabreichung gefunden werden: So sind die Prüfungen mit einem Insulin, das – wie die vorhin beschriebenen Kortikoide bei Asthma – inhaliert werden kann, schon weit fortgeschritten. Das Geheimnis dieser Anwendung liegt darin, das Insulin in so kleinen Partikeln herzustellen, dass diese auch bis in die Lunge vordringen und dort resorbiert werden können. Daneben gibt es bereits seit langem Versuche, den Patienten Insulin in Form eines Nasensprays zu verabreichen. Eine solche Anwendungsart hat sich zwar bei einem kleinen Eiweißhormon seit vielen Jahren bewährt, bei Insulin sind aber aufgrund der großen Moleküle und der großen benötigten Mengen die zu lösenden Probleme ungleich größer. Weitere Projekte betreffen



die Entwicklung einer „Insulintablette“, bei der die Insulinmoleküle in ein spezielles Trägermaterial eingeschlossen werden. Dieses ist so konstruiert, dass es den Magen unbeschadet passieren kann und im Darm die Resorption des Insulins ermöglicht. Eine weitere Möglichkeit, die bei Hormonen zum Einsatz kommt, ist die Herstellung eines Implantats. Dieses wird unter der Haut eingepflanzt und stellt ein Depot dar, aus dem der Wirkstoff kontinuierlich über einen längeren Zeitraum (einige Wochen bis zu einem Jahr) freigesetzt wird.



FEINST VERÄSTELTE BLUTGEFÄSSE IN DER LUNGE – HIER EIN ELEKTRONEN-MIKROSKOPISCHES BILD – MACHEN ES MÖGLICH, DASS SAUERSTOFF AUS DER ATEMLUFT INS BLUT GELANGT. BEI ASTHMA WIRD DIE ATMUNG – ZUM TEIL DRAMATISCH – BEHINDERT. KORTISON-PRÄPARATE WIRKEN DEM ENTGEGEN.

Transdermale therapeutische Systeme sind z. B. Hightech-Pflaster. Sie werden auf gut durchblutete Hautstellen aufgeklebt und setzen ihren Wirkstoff, z. B. gegen Reisekrankheit, Angina pectoris oder zur Hormonsubstitution nach der Menopause, über ein oder mehrere Tage frei.

## DER WEG ZUM ORT DER WIRKUNG FÜHRT ÜBER ZELLMEMBRANEN

Nicht alle Arzneistoffe gelangen über das Blut zum Ort ihrer Wirkung. Häufig werden sie – in Form von Salben oder Lotionen – direkt über die Haut aufgenommen. Moderne Arzneisalben und -lotionen gelangen auf ähnliche Weise in die Haut wie Sonnenmilch: Kaum eingerieben, sind sie schon von der Hautoberfläche verschwunden.

Moderne Hautpflegemittel und auch viele Arzneisalben und -lotionen sind Mischungen aus wässrigen und fettigen Anteilen. Die Fettsubstanzen haben eine gewisse Ähnlichkeit mit den Bausteinen von Zellmembranen und können daher schnell in die Membranen von Haut- und anderen Zellen eindringen. Für wasserliebende Moleküle sind diese Barrieren jedoch nicht ohne weiteres überwindbar. Bei Salben und Lotionen werden die Fettanteile durch die Membranen der Hautzellen förmlich angezogen. Sie nehmen ihre wässrigen Bestandteile sozusagen „huckepack“ mit und entladen sie in das wässrige Zellinnere, wo sie ihre Wirkung entfalten können.

Salben sind universelle Transportmittel: Je nach Zubereitungsform wirken sie entweder **LOKAL**, also nur dort, wo sie aufgetragen wurden, oder die in ihnen enthaltenen Wirkstoffe gehen auch ins Blut über, indem sie die Zellmembranen der Blutgefäßwände überwinden. Von dort aus erreichen sie gegebenenfalls den gesamten Organismus, also das ganze System. Sie wirken **SYSTEMISCH**.

Eines haben lokal und systemisch wirksame Arzneistoffe immer gemeinsam: Auf dem Weg zum Ort ihrer Wirkung müssen sie Zellmembranen überwinden.

## LOKAL WIRKSAME ARZNEIMITTEL GELANGEN NICHT INS BLUT

Die systemische Verabreichung eines Arzneistoffs birgt unter Umständen Risiken: Dieselbe Wirkung, die in einem bestimmten Gewebe eine Störung beseitigt, kann an anderer Stelle schaden. Besonders deutlich wird dieser Zusammenhang am Beispiel der Behandlung von Asthmakranken mit Kortison-Präparaten. Bei Asthma schwillt die Schleimhaut der Atemwege so stark an, dass die Atmung – zum Teil dramatisch – behindert wird.

Die Deutsche Atemwegsliga empfiehlt, bereits Patienten mit leichtem Asthma mit bestimmten Kortison-Präparaten, sog. Glukokortikoiden, zu behandeln. Eindrucksvoll untermauert wird diese Einschätzung durch eine Untersuchung der British Thoracic Society, die vor einigen Jahren 90 asthmabedingte Todesfälle untersucht und im Nachhinein festgestellt hat, dass zwei Drittel der Todesfälle vielleicht vermeidbar gewesen wären, wenn die Patienten eine adäquate Kortison-Therapie erhalten hätten.

Doch sind Kortison-Präparate keine harmlosen Medikamente. Werden sie als Tablette oder Dragee geschluckt, gelangen sie nicht nur ins Lungengewebe, sondern verteilen sich im gesamten Körper. In der Lunge entfalten Glukokortikoide ihre gewünschten antientzündlichen Wirkungen: Sie dichten „leckgeschlagene“ Lungenkapillaren ab. Kapillaren sind die feinsten Verästelungen der Blutgefäße. Die Schleimhaut der Bronchien schwillt nicht weiter an. Außerdem bewirken Glukokortikoide, dass der Körper Botenstoffe, die ihm „Entzündung“ signalisieren, nicht weiter produziert. Insgesamt kommt es in der Lunge also zu einer Beruhigung der Lage: Die Asthmapatienten atmen leichter.

In anderen Organen hat eine lang anhaltende, hoch dosierte systemische Kortikoid-Behandlung dagegen unter Umständen schwerwiegende Nebenwir-

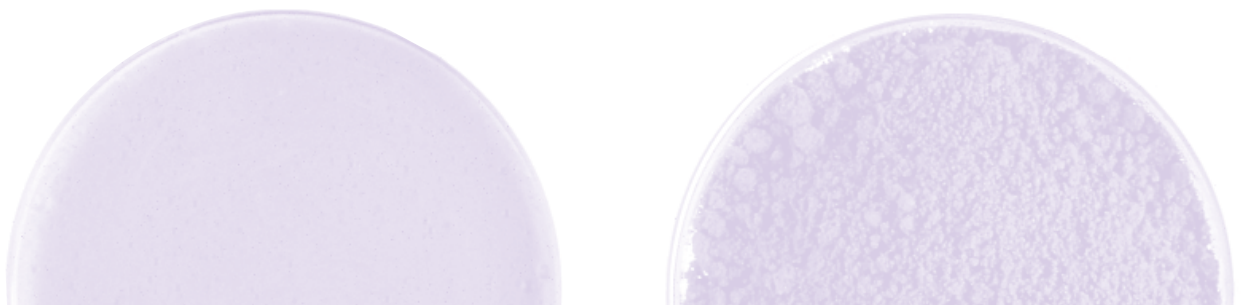
kungen: Im Darm wird die Aufnahme von Kalzium vermindert und im Skelettsystem die Aktivität knochenabbauender Zellen gefördert. Es kommt zu einer Abnahme des Knochengewebes, die bei alten Menschen unumkehrbar ist. Die Folge sind vermehrte Knochenbrüche; bei Kindern tritt unter einer Kortison-Langzeittherapie eine Wachstumshemmung auf. Auch der Blutzuckerspiegel steigt, so dass gegebenenfalls Diabetes (Zuckerkrankheit) auftreten kann. Außerdem gehört die Entwicklung von grauem und grünem Star zu den Risiken einer Kortikoid-Therapie. Eine im Vergleich dazu eher harmlose Nebenwirkung ist schließlich das aufgedunsene „Mondgesicht“, das nach Ende der Behandlung wieder verschwindet, sowie die meist starke Gewichtszunahme.

#### UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN LASSEN SICH VERRINGERN

14 Dass die meisten Asthmatiker heute dennoch von den erwünschten Wirkungen einer Kortikoid-Therapie profitieren, ohne systemische Nebenwirkungen befürchten zu müssen, ist in erster Linie der erfolgreichen Arbeit von Galenikern zu verdanken: Sie haben den Arzneistoff in ein gasförmiges Transportvehikel „verpackt“. Die fettlöslichen Kortikoide können deshalb auch inhaliert werden und gelangen so sehr schnell, weil ohne Umweg über das Blut, an die Zellmembranen der Lungenbläschen und von dort ohne große Schwierigkeiten in das Zellinnere.

Im wässrigen Zellinneren können fettlösliche Kortikoid-Moleküle allein nicht transportiert werden. Sie benötigen eine spezielle Fähre, mit der sie bis in die Steuerungszentrale der Zelle, den Zellkern, gelangen. Dort sind – in der Erbsubstanz – alle Informationen gespeichert, die ein Lebewesen für seine biologischen Funktionen benötigt. Das Kortikoid betätigt einen biochemischen Schalter, der gleichzeitig die Produktion bestimmter körpereigener Wirkstoffe startet und die Bildung anderer Stoffe stoppt.

Der Stoff, den die Lungenbläschen daraufhin herstellen, hemmt die Bildung entzündungsfördernder Botenstoffe. Die dem Asthma zugrunde liegende Entzündung wird auf diese Weise schließlich gestoppt.



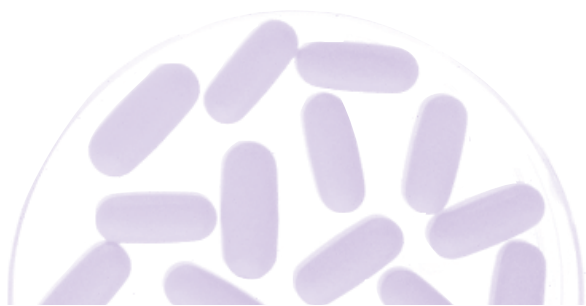
So ideal wie hier beschrieben, funktioniert die Kortikoid-Behandlung durch Inhalation allerdings nur in der Theorie. In der Regel gelangen höchstens 20 Prozent einer Inhalationsdosis tatsächlich auch in die Lungen. Der Rest der Substanz wird verschluckt und geht damit prinzipiell den Weg eines oralen Arzneimittels; die Substanz gelangt also über kurz oder lang doch noch ins Blut. Mit anderen Worten: Es besteht die Gefahr unerwünschter systemischer Nebenwirkungen.

Dieser Gefahr wird bei der Herstellung des Arzneistoffs in zweifacher Hinsicht begegnet: Zum einen sind Kortikoid-Präparate heute so „konstruiert“, dass sie nach Eintritt in den Blutkreislauf schnell in weniger aktive Verbindungen umgewandelt werden. Ihre Strukturen enthalten somit – ähnlich wie sicherheitstechnisch verbesserte Automobile – eine Sollbruchstelle. Zum anderen wird der verschluckte und damit im Darm resorbierte Wirkstoff schon bei der ersten Passage durch die Leber fast vollständig inaktiviert; Pharmakologen nennen das einen ausgeprägten „**FIRST-PASS-EFFEKT**“.

## BARRIEREN AUF DEM WEG INS BLUT

### DIE RESORPTION

Arzneimittelentwickler versuchen, den First-pass-Effekt bei oral, das heißt über den Mund, zugeführten Arzneimitteln in aller Regel zu vermeiden. Das geschluckte Arzneimittel gelangt (wie das unbeabsichtigt verschluckte inhalative Kortikoid) über die Speiseröhre in den Magen und von dort in den Dünndarm. Auf seiner Länge von etwa fünf Metern ist der Dünndarm von feinsten Blutkapillaren durchzogen. Gelöste Nahrungsbestandteile und gelöste Arzneistoffe strömen durch die Zellmembranen der Dünndarmzellen und der Kapillaren hindurch in die Blutgefäße hinein. Für bestimmte Substanzen existieren sogar spezielle Transportmechanismen, durch die der Übertritt vom Dünndarm in das Blut noch beschleunigt wird.



Alle in den Blutkreislauf aufgenommenen, „resorbierten“, Substanzen gelangen über die den Dünndarm umgebenden Kapillaren in die Pfortader und von dort in die Leber. Leberzellen sind äußerst leistungsfähige chemische Fabriken, und viele Substanzen werden dort chemisch verändert, damit sie für den Organismus besser genutzt werden können. In den Leberzellen werden auch Giftstoffe unschädlich gemacht. Die umgewandelten Substanzen werden über den Blutkreislauf schließlich wieder im ganzen Organismus verteilt und gelangen damit auch in die Nieren, wo sie schließlich ausgeschieden werden.

Für die Wirkung eines oral zugeführten Arzneistoffs ist es entscheidend, ob er den Weg aus dem Darm über die Leber in den Blutkreislauf bis zu seinem Wirkort unbeschadet übersteht oder nicht. Wird der Arzneistoff während der ersten Leberpassage weitgehend inaktiviert, tritt also der ausgeprägte First-pass-Effekt auf, so ist dies aus nachvollziehbaren Gründen für ein versehentlich verschlucktes Kortikoid absolut wünschenswert. Für ein absichtlich oral zugeführtes Medikament ist der First-pass-Effekt aber in der Regel eine Wirkungseinschränkung und sollte deshalb nach Möglichkeit vermieden werden.

#### PRODRUGS SIND „MASKIERTE“ ARZNEIMITTEL

Besonders „leberstabile“ Arzneistoffe mögen auf den ersten Blick als Lösung dieses Problems erscheinen. Sie tragen allerdings die Gefahr in sich, dass sie sich im Organismus anreichern und gegebenenfalls mehr Schaden anrichten als Nutzen bringen, weil sie so gut wie gar nicht mehr abgebaut werden können.

Einen Ausweg aus diesem Dilemma bieten so genannte „Prodrugs“. Das sind sozusagen maskierte Arzneistoffe. Ihnen wird nach der Synthese des eigentlichen Arzneistoffs im Labor noch ein zusätzlicher Molekülteil als „Tarnkappe“ angehängt. Diesen spalten Leberenzyme während der ersten Leberpassage wieder ab und machen so aus dem Prodrug einen wirksamen Arzneistoff.

Prodrugs werden nicht nur zwecks Umgehung des First-pass-Effektes eingesetzt. Viele Arzneistoffe treten in ihrer wirksamen Form nur sehr schlecht vom Dünndarm aus ins Blut über. Prodrugs dieser Substanzen werden aber häufig sehr viel besser resorbiert. Nachdem ihnen durch körpereigene Enzyme die chemische Tarnkappe abgenommen worden ist (was nicht immer nur in der Leber passiert), können sie als wirksame Arzneistoffe an ihren Zielstrukturen wirken.



Eine Reihe von Antibiotika und bestimmte blutdrucksenkende Medikamente werden aus Gründen der besseren Resorbierbarkeit als Prodrugs eingenommen.

Nicht nur orale Arzneimittel, auch Injektionslösungen können als Prodrugs hergestellt werden. Das ist zum Beispiel sinnvoll, wenn der eigentliche Arzneistoff sich in der wässrigen Blutflüssigkeit nicht löst. Die „Tarnkappe“ wird dann nicht in erster Linie in der Leber, sondern am Ort der Arzneimittelwirkung abgenommen.



BLUTGEFÄSSE SIND WICHTIGE WIRK-ORTE FÜR ARZNEI-MITTEL. BEI DER BEHANDLUNG LEBENSBEDROH-LICHER ANGINA-PECTORIS-ANFÄLLE MIT NITROKAPSELN Z. B. ENTSPANNEN SIE SICH UND WERDEN GRÖßER. DAS HERZ WIRD ENTLASTET UND BESSER MIT BLUT VERSORGT.

## RESORPTION UNTER UMGEHUNG DES VERDAUUNGSTRAKTES

So bequem die Aufnahme von Arzneimitteln über den Verdauungstrakt für den Anwender auch ist: In bestimmten Situationen ist dieser Weg nicht gangbar. Beispielsweise dann, wenn der First-pass-Effekt durch eine Prodrug-Stufe nicht kompensiert werden kann oder wenn der Arzneistoff besonders schnell wirken soll.

Genau diese Voraussetzungen treffen für die in der Notfallbehandlung Herzkranker eingesetzten „Nitrokapseln“ zu: Sie unterliegen einem sehr ausgeprägten First-pass-Effekt und wirken deshalb überhaupt nicht, wenn sie geschluckt werden. Trotzdem muss der Inhaltsstoff Glyceroltrinitrat im Notfall sehr schnell an den Ort seiner Wirkung gelangen. Das funktioniert am einfachsten über die Kapillaren der Mundschleimhaut. Deshalb soll die Nitrokapsel bei einem akuten Angina-pectoris-Anfall zerbissen, aber nicht geschluckt werden. Der Wirkstoff strömt in hohen Konzentrationen in die Kapillaren und damit ins Blutgefäßsystem ein. Sublingual heißt diese Art der Darreichung. Ohne Umweg über Magen und Darm gelangt der Wirkstoff sehr schnell an seinen Wirkungsort, die Gefäßwände. Sie entspannen sich, die Durchmesser der Blutgefäße werden größer. Dadurch hat das Herz weniger Arbeit zu verrichten und wird gleichzeitig besser mit Blut versorgt.

In Form von Zäpfchen lassen sich Arzneistoffe auch vom anderen Ende des Verdauungstraktes aus in den Blutkreislauf einbringen. Allerdings ist die Resorption an dieser Stelle relativ unzuverlässig, denn zum Teil – besonders dann, wenn die Zäpfchen recht „weit“ hineingeschoben wurden – gelangen die wirksamen Inhalte doch wieder in Kapillaren, die über die Pfortader zunächst auf den Weg zur Leber führen, das heißt, auch hier kann ein First-pass-Effekt auftreten. Sinnvoll ist diese Form der Arzneimittelaufnahme in erster Linie bei Kindern, die sich weigern, Medikamente zu schlucken oder dazu noch nicht in der Lage sind.

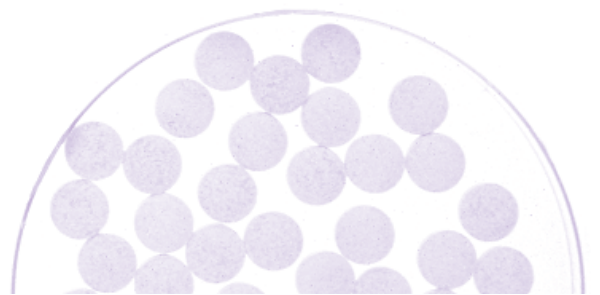
Zwei weitere Möglichkeiten zur Arzneistoffresorption unter Umgehung des Verdauungstraktes sind die Injektion in Muskeln („intramuskuläre Injektion“) und die Injektion unter die Haut („subkutane Injektion“). Vom gut durchbluteten Muskelgewebe aus wird der Arzneistoff relativ schnell in Kapillaren und damit ins Blutgefäßsystem aufgenommen. Wesentlich langsamer geht es, wenn ein Arzneimittel lediglich subkutan in das unter der Haut gelegene Fettgewebe gespritzt worden ist, denn dort ist die Durchblutung vergleichsweise gering.

Ist ein besonders schneller Wirkungseintritt nötig, so kann man die Blutgefäßwände als Resorptionsbarriere auch mechanisch, also mit Hilfe einer Injektionsnadel überwinden. „Intravenös“, das heißt direkt ins Blut gespritzt, wird der Arzneistoff innerhalb von Sekunden im Organismus verteilt.

## ÜBER DIE BLUTBAHN ZUM ORT DER WIRKUNG

Ist ein Arzneistoff bis ins Blut gelangt, dann ist der Weg zum Ort seiner Wirkung so gut wie geschafft. Ihre spezifischen Effekte entfaltet die Substanz dort, wo sie den zu ihr passenden Bindungspartner findet. Das kann ein Enzym sein, wie bei der Behandlung der gutartigen Prostatavergrößerung, oder ein Rezeptor, der wie ein Schloss auf der Membran der Zielzelle sitzt. Der Arzneistoff wäre in diesem Fall der passende Schlüssel dazu.

Beruhigungsmittel wie die Benzodiazepine wirken zum Beispiel, indem sie ihr ganz spezielles „Schloss“, besser gesagt, ihre Bindungsstelle an der Zellmembran von Nervenzellen besetzen.



Die Benzodiazepine sorgen für die Öffnung eines speziellen Kanals in der Zellmembran. Solche Kanäle oder „Tunnel“ durch die Membran sind für die Zelle überlebenswichtig, garantieren sie doch ihre Versorgung mit unverzichtbaren wasserlöslichen Substanzen. Denn die fettähnliche Zellmembran lässt wasserlösliche Substanzen so gut wie nicht passieren. Durch gezieltes Öffnen bestimmter Tunnel können bestimmte Substanzen in die Zelle einströmen.

Das Benzodiazepinmolekül öffnet an der Zellmembran das Schloss eines Tunnels, durch den Chlorid-Ionen, elektrisch negativ geladene Teilchen, in die Zelle hineinströmen. Für die Erregung dieser Nervenzelle ist nun ein vergleichsweise größerer elektrischer Reiz, ein stärkerer Nervenimpuls, notwendig. Benzodiazepine wirken deshalb beruhigend.

Einige Arzneimittel wirken auch direkt auf Ionen-Kanäle, ohne dass sie dafür erst ein Schloss betätigen müssen: Sie verstopfen die Tunnel.

Nur in den seltensten Fällen gelangen sämtliche resorbierten Arzneistoffmoleküle an ihre spezifischen Bindestellen. Stattdessen bleibt ein Großteil an bestimmten Bluteiweißen hängen, die geradezu „magnetische“ Anziehungskraft auf sie ausüben. Die Bindung an Bluteiweiße wie das Albumin hat keinen speziellen Effekt. Die festgehaltenen Arzneistoff-Moleküle werden lediglich davon abgehalten, ins Gewebe zu wandern und sich an ihre spezifischen Rezeptoren zu binden, können also auch nicht wirksam werden.

Ein Arzneistoff, der von Eiweißen im Blutplasma besonders stark „angezogen“ wird, muss deshalb in relativ hoher Dosis eingenommen werden, damit die gewünschte Wirkung tatsächlich eintritt. Problematisch wird die Eiweißbindung immer dann, wenn zwei gleichzeitig eingenommene Arzneimittel für die Bluteiweiße gleichermaßen „attraktiv“ sind. Wird eine der beiden Substanzen von Albuminen besonders stark angezogen, dann kann sie die andere aus der Albuminbindung verdrängen. Dadurch wird die Konzentration wirksamer Arzneistoffmoleküle im Blut unter Umständen schlagartig erhöht, und es droht die Gefahr einer Überdosierung. Unerwünschte Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln sind nicht selten auf solche Effekte zurückzuführen.

## WIRKMECHANISMEN IM ÜBERBLICK

FÜR EINE KONKRETE ERKRANKUNG KÖNNEN VERSCHIEDENE STÖRUNGEN VERANTWORTLICH SEIN, DIE MIT ARZNEIMITTELN MÖGLICHST SELEKTIV BEHANDELBAR SEIN SOLLTEN. MEDIKAMENTE GREIFEN DESHALB AUF UNTERSCHIEDLICHEN EBENEN IN DIE REGULATION DER KÖRPERFUNKTIONEN EIN. HIER NOCH EINMAL WICHTIGE WIRKMECHANISMEN IM ÜBERBLICK:

- Eine Gruppe von Substanzen kann sich direkt an Enzyme binden. Enzyme sind die universellen Werkzeuge der Zellen. Indem ein Wirkstoff sich an ein Enzym bindet, kann er dieses bei der Bildung krankheitsfördernder Stoffe hemmen.
- Andere Wirkstoffe korrigieren Störungen im Körper, indem sie sich an so genannte Rezeptoren binden. Rezeptoren sind Moleküle, die wie ein Schalter Signalketten der Zelle in Gang setzen. Arzneimittel, die sich an solche Rezeptoren binden, können, je nach Zielrichtung, entweder die Effekte der Signalstoffe verstärken oder die Signalkette unterbrechen.
- Ionen-Kanal-Blocker wirken, indem sie die Poren von Zellen verstopfen, über die bestimmte wasserlösliche Stoffe in die Zellen hineinströmen.
- Wirkstoffe gegen Bakterien oder Pilze, also Antibiotika und Antimykotika, wirken auf Stoffwechselvorgänge, die ausschließlich im Infektionserreger, nicht aber im infizierten Patienten vorkommen. Sie gehorchen damit dem Ehrlich'schen Prinzip der „Selektiven Toxizität“.

## DIE ZIELGENAUE VERTEILUNG EINES ARZNEISTOFFS

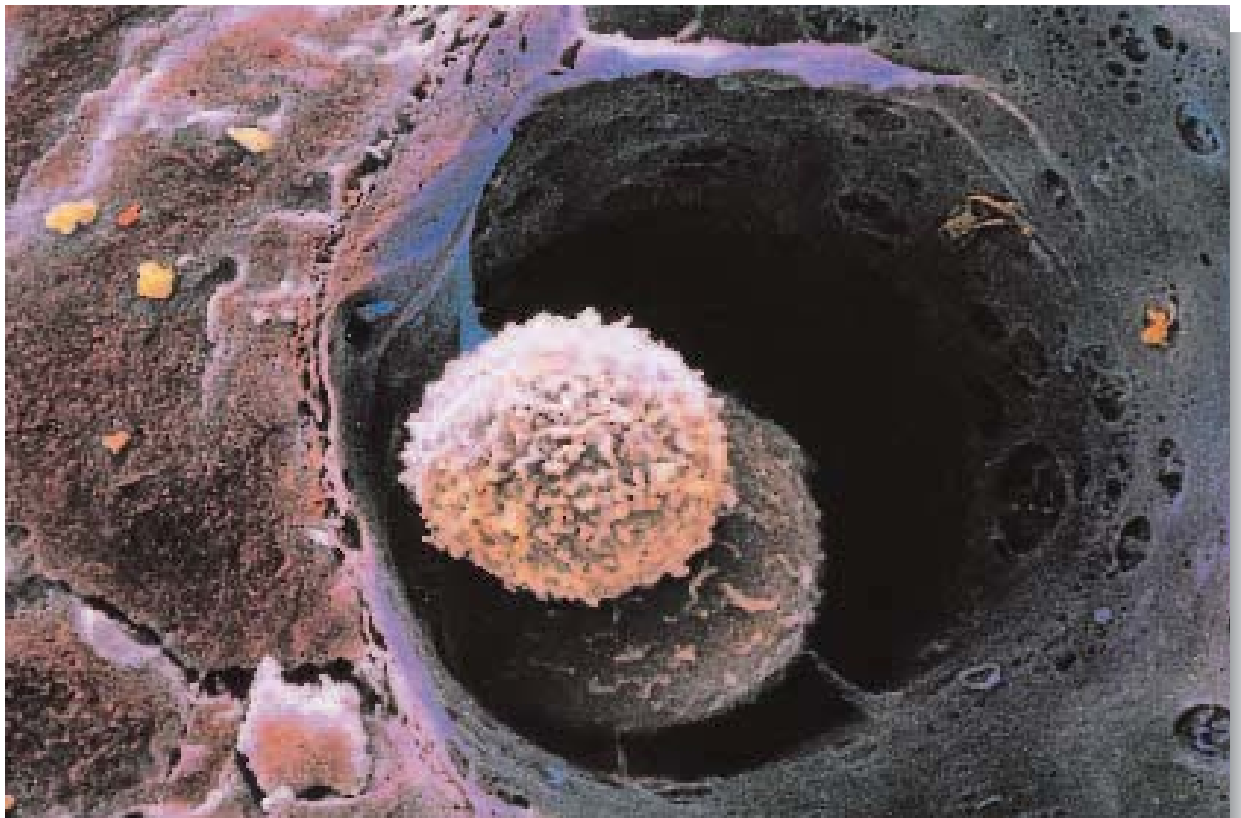
Der Arzneistoff verteilt sich nach der Resorption mehr oder weniger gleichmäßig auf alle Körpergewebe. Dass die Wirkungen trotzdem spezifisch sind, liegt daran, dass nur in denjenigen Geweben und Zellen eine Wirkung hervorgerufen wird, die mit den entsprechenden Arzneistoff-Bindestellen ausgestattet sind.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ließen sich aber sehr viel wirkungsvoller vermeiden, wenn es gelänge, die gesamte Dosis so schnell wie möglich an den Ort zu transportieren, wo die gewünschte Wirkung ausgelöst werden soll.

Ein Beispiel dafür, wie das gelingen kann, geben bestimmte Antibiotika, die so genannten neueren Makrolide. Sie brauchen nur sehr kurze Zeit, um nach der Resorption tatsächlich in großer Menge zum Ort einer bakteriellen Infektion zu gelangen. Sie wandern dazu in spezielle Abwehrzellen ein, die im Körper patrouillieren: die Fresszellen. Mit ihnen gelangen die Antibiotika wie in einem Feuerwehrauto an den Einsatzort. Dort unterstützen sie die Zellen wirkungsvoll bei der Bekämpfung der eingedrungenen Bakterien.

Hinter diesem Wirkmechanismus steckt ein einfaches Prinzip: Fresszellen enthalten besonders viele Lysosomen. Das sind Bläschen im Inneren der Zelle, in denen unter anderem antibakteriell wirksame Substanzen zur Bekämpfung unliebsamer Eindringlinge gespeichert werden. Die neueren Makrolide haben aufgrund ihrer besonderen Molekülstruktur eine sehr ausgeprägte Neigung, in Lysosomen einzudringen und reichern sich deshalb vorzugsweise in den Fresszellen an.

ALS BESTANDTEILE  
DER KÖRPER-  
EIGENEN ABWEHR  
PATROUILLIEREN  
FREZZELLEN STÄN-  
DIG IM KÖRPER  
WIE HIER IN EINEM  
LEBERKANAL. MIT  
IHNEN GELANGEN  
ANTIBIOTIKA WIE  
IN EINEM FEUER-  
WEHRAUTO ZIELGE-  
RICHTET AN DEN  
EINSATZORT.





## INS GEHIRN MIT EINEM TRICK

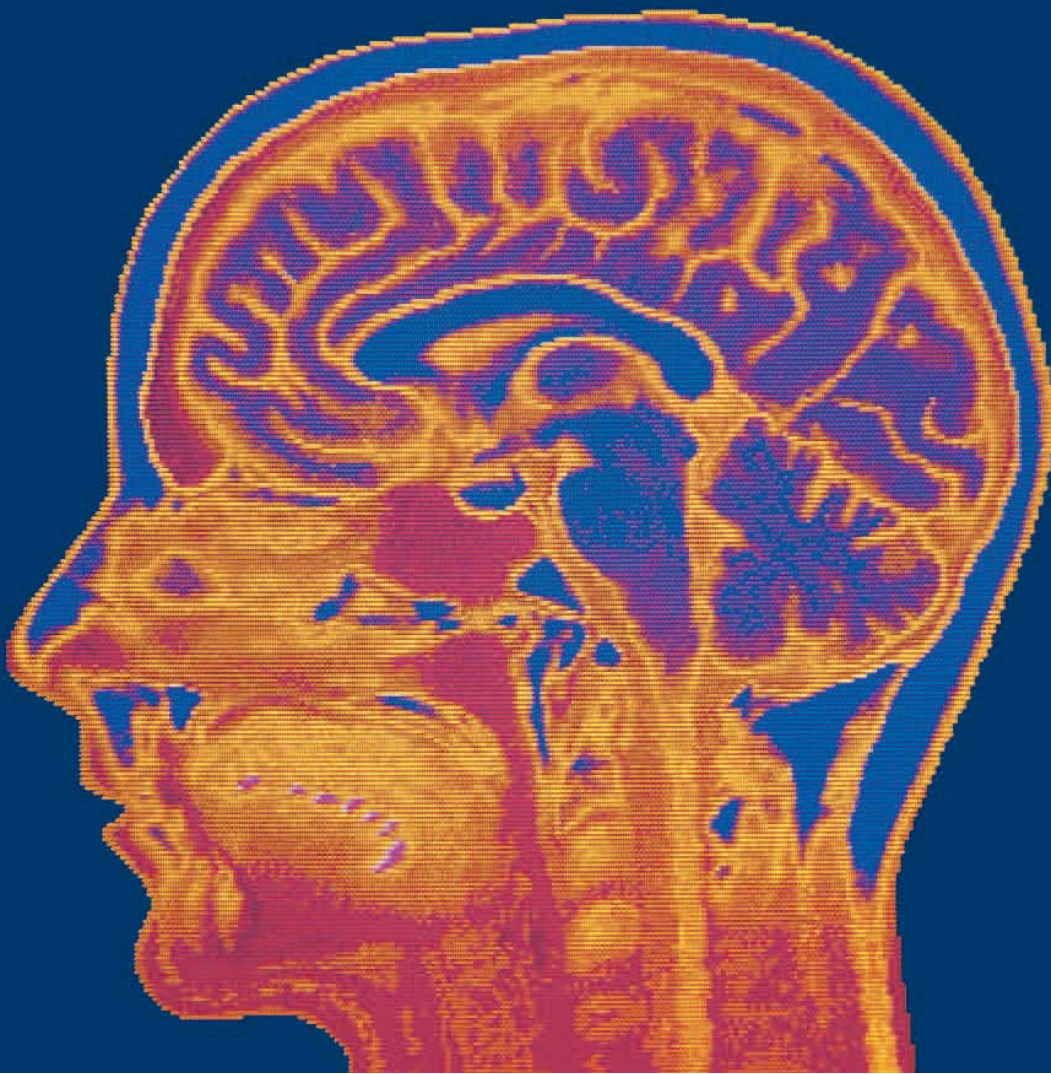
Auch durch die Synthese eines Prodrugs lassen sich Arzneistoffe in manchen Fällen gezielter verteilen. Dieses Phänomen macht man sich bei der Behandlung der Parkinsonschen Krankheit zunutze. Bei Parkinson-Patienten sterben aus bisher unbekannten Gründen im Gehirn Nervenzellen ab. Und zwar vor allem solche, die für die Informationsvermittlung den Signalstoff Dopamin benötigen. Zumindest eine Zeit lang können Ärzte den Betroffenen dadurch helfen, dass sie Dopamin als Medikament zuführen und damit den Informationsfluss der verbliebenen intakten Nervenzellen intensivieren.

Allerdings gibt es dabei ein Problem: Das Gehirn ist zwar sehr gut durchblutet, aber das Dopamin kann auf dem Blutwege trotzdem nicht dorthin gelangen. Es ist nämlich nicht in der Lage, die so genannte Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Diese Schranke dient dem Schutz unseres wichtigsten Organs: Alle Blutgefäße des Gehirns sind innen mit einer besonders eng gepackten Schicht spezieller Wandzellen ausgekleidet. Von außen sind sie zusätzlich von besonderen Stützzellen, so genannten Glia-Zellen, umgeben. Viele Schichten der fettähnlichen Zellmembranen sind zu überwinden. Für wasserlösliche Substanzen sind sie ein großes Hindernis. Für lebenswichtige wasserlösliche Stoffe, die das Gehirn aus dem übrigen Körper benötigt, existieren allerdings besondere Transportmechanismen. Dopamin gehört nicht zu diesen Stoffen, denn das Gehirn bildet es normalerweise selbst.

Mit einem biochemischen Trick bringen Pharmakologen den Wirkstoff Dopamin dennoch durch die Blut-Hirn-Schranke, indem sie ihn „maskieren“. Sie hängen noch eine Molekülgruppe an, die das Dopamin für den Transportmechanismus durch die Blut-Hirn-Schranke attraktiv macht. Aus Dopamin wird dabei „Levodopa“. Im Gehirn wird das angehängte Molekül durch bestimmte Enzyme abgespalten und Dopamin kann die Informationsvermittlung in noch aktiven Nervenzellen unterstützen.

Die entscheidenden Enzyme, die das Levodopa demaskieren, gibt es auch im Blutkreislauf. Das heißt, große Teile der applizierten Levodopa-Dosis werden bereits zu Dopamin demaskiert, bevor sie die Blut-Hirn-Schranke erreicht haben. Lange Zeit musste Levodopa deshalb sehr hoch dosiert verwendet werden, damit ein ausreichend großer Teil tatsächlich ins Gehirn gelangte. Das außerhalb des Gehirns gebildete Dopamin führte außerdem zu schweren Nebenwirkungen; Störungen traten besonders im Herz-Kreislauf-System und im Magen-Darm-Trakt auf.

Heute wird Levodopa daher zusammen mit einem Stoff verabreicht, der die Demaskierung hemmt. Für den Hemmstoff ist die Blut-Hirn-Schranke unüberwindbar. Dadurch kann die Dosis auf etwa ein Fünftel der ursprünglich notwendigen Menge reduziert werden.



ARZNEIMITTEL,  
DIE IM GEHIRN  
WIRKEN SOLLEN,  
MÜSSEN DIE BLUT-  
HIRN-SCHRANKE  
ÜBERWINDEN.  
DAMIT DAS GE-  
LINGT, MÜSSEN  
PHARMAKOLOGEN  
MITUNTER BIOCHE-  
MISCHE TRICKS  
ANWENDEN.

# NEBENWIRKUNGEN LASSEN SICH NICHT IMMER VERMEIDEN

BEI DER  
ERFORSCHUNG  
NEUER  
WIRKSTOFFE IST  
NICHT NUR  
OPTIMALE  
WIRKSAMKEIT  
DAS ZIEL,  
SONDERN AUCH  
GRÖSSTMÖGLICHE  
SICHERHEIT FÜR  
DIE PATIENTEN.



Im weltweiten Durchschnitt dauert die Entwicklung eines Arzneimittels mehr als ein Jahrzehnt. In jeder Phase der Entwicklung verwenden die Arzneimittelhersteller größtmögliche Sorgfalt auf die Sicherheit des zukünftigen Arzneimittels. Immer wieder wägen sie den Nutzen eines Medikaments gegen das Risiko ab. Auch die Zulassungsbehörde gibt nur solche Arzneimittel für die Vermarktung frei, bei denen der Nutzen das Risiko überwiegt, aber absolute Sicherheit gibt es nicht.

Eines der größten Risiken allerdings lässt sich leicht vermeiden: das der falschen Anwendung. Ein Wirkstoff kann noch so zielgerichtet auf die Behebung einer bestimmten Störung zugeschnitten sein – wenn er gegen die falsche Krankheit eingesetzt wird, kann unter Umständen großer Schaden entstehen.

Mindestens genauso riskant ist die nicht ordnungsgemäße Anwendung durch den Patienten: Nicht selten müssen Arzneimittel länger eingenommen werden, als die Beschwerden spürbar sind, bei der Behandlung bakterieller Infektionen zum Beispiel. Die meisten der heute verfügbaren Antibiotika müssen etwa zehn Tage eingenommen werden, selbst wenn die Krankheitszeichen schon nach drei Tagen vollständig abgeklungen sind. Obwohl sich der Patient subjektiv schon wieder wohler fühlt, sind noch nicht alle vorhandenen Erreger vernichtet. Wird die Behandlung vorzeitig abgebrochen, vermehren sie sich wieder und die Krankheit bricht erneut aus.

Nebenwirkungen können auch durch gleichzeitigen Alkoholgenuß bei der Arzneimitteltherapie hervorgerufen werden. Alkohol wirkt gleich zweifach: Da er sowohl fett- als auch wasserlöslich ist, lösen sich viele Arzneistoffe in ihm besonders gut. Gleichzeitig wirkt Alkohol durchblutungsfördernd und erhöht dadurch merklich die Resorption. Höhere Arzneistoffkonzentrationen im Blut und schnellerer Wirkungseintritt sind deshalb die unter Umständen fatalen Folgen.

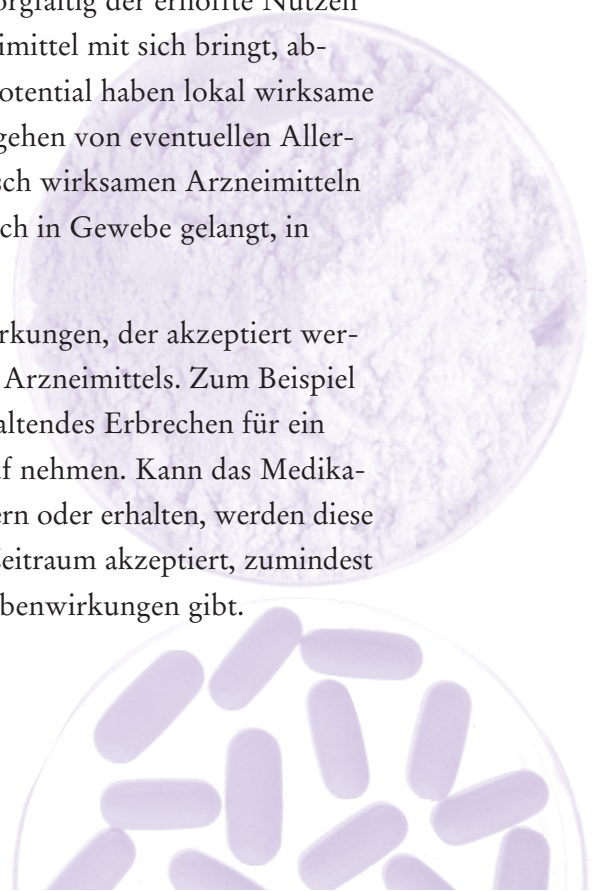
Alkohol kann aber auch die Wirkung von Arzneimitteln vermindern, so dass diese nicht mehr ausreichend wirken können. Andererseits besteht die Gefahr, dass der Alkoholabbau durch Kombination von Arzneimitteln mit Alkohol im Körper gehemmt wird sowie eine sehr starke Reizung des Magen-Darm-Traktes als Folge auftreten kann.

Inzwischen wurden auch Wechselwirkungen von Medikamenten und Nahrungsmitteln nachgewiesen: Ein paar Arzneistoffe wirken stärker, wenn sie zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden, wodurch die Dosis und damit auch die Nebenwirkungen verringert werden können.

Nahrungsmittel mit einem hohen Eiweißgehalt können zu einer Verstärkung von Nebenwirkungen bestimmter Medikamente führen. Bekannt ist auch die Verfärbung der Zähne durch Kombination gewisser Antibiotika mit Milch.

Beim Einsatz von Arzneimitteln muss immer sorgfältig der erhoffte Nutzen für den Patienten gegen das Risiko, das ein Arzneimittel mit sich bringt, abgewogen werden. Das geringste Nebenwirkungspotential haben lokal wirksame Arzneimittel. Eine Salbe gegen Fußpilz wird – abgesehen von eventuellen Allergien – kaum Probleme bereiten. Bei allen systemisch wirksamen Arzneimitteln besteht jedoch das Risiko, dass der Arzneistoff auch in Gewebe gelangt, in denen eine Wirkung unerwünscht ist.

Der Schweregrad der zu erwartenden Nebenwirkungen, der akzeptiert werden kann, richtet sich ganz nach der Wirkung des Arzneimittels. Zum Beispiel würde niemand Haarausfall und starkes, lang anhaltendes Erbrechen für ein Arzneimittel gegen Erkältungskrankheiten in Kauf nehmen. Kann das Medikament aber das Leben eines Krebspatienten verlängern oder erhalten, werden diese starken Nebenwirkungen über einen begrenzten Zeitraum akzeptiert, zumindest so lange, bis es neue Therapien mit geringeren Nebenwirkungen gibt.





Erhöhte Aufmerksamkeit gebührt schließlich noch besonders gefährdeten Personengruppen wie alte Menschen, Kinder oder schwangere Frauen. Im Alter lassen beispielsweise die Leberfunktion sowie die Ausscheidungskapazität der Nieren deutlich nach. Arzneimittel werden deshalb langsamer abgebaut, bleiben länger im Organismus und wirken auch länger. In der Regel wird bei alten Patienten deshalb die Arzneydosis herabgesetzt. Bei Kindern ist eine dem Lebensalter beziehungsweise dem geringeren Körpergewicht angepasste Dosierung die wichtigste Voraussetzung, um unerwünschte Wirkungen zu minimieren.

Bei Schwangeren gilt es zu beachten, dass jeder Arzneistoff, der von der Mutter resorbiert wird, auch in die Gewebe des Ungeborenen gelangt. Und wenn ein Baby gestillt wird, gehen ebenfalls alle resorbierten Arzneimittel über die Muttermilch auf das Kind über.

Damit Gefahren durch Arzneimittel so weit wie möglich ausgeschlossen werden können, überwachen Arzneimittelhersteller die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Medikamente auch noch, wenn sie schon auf dem Markt sind – und zwar ständig. Wenn die Hersteller von unerwünschten Nebenwirkungen und Zwischenfällen bei der Anwendung ihrer Arzneimittel erfahren, geben sie sie an die Behörden weiter und werden für die Sicherheit der Patienten aktiv. In enger Abstimmung mit den Behörden weisen die Hersteller bei entsprechenden Hinweisen Ärzte und Apotheker auf Gefahren hin, die im Zusammenhang mit Arzneimitteln zu Tage treten.



# PLAZEBOS:

## WIRKUNG OHNE WIRKSTOFF

Bleibt noch die Frage, wie ein Arzneimittel wirken kann, das gar keinen Wirkstoff enthält. Plazebos heißen diese Medikamente ohne Wirkstoff (von lateinisch „placebo“; wörtlich übersetzt bedeutet es „Ich werde gefallen“). Dass diese Plazebos wirklich messbare Effekte haben, tritt immer dann deutlich zu Tage, wenn neue Arzneistoffe im Rahmen von klinischen Prüfungen getestet werden.

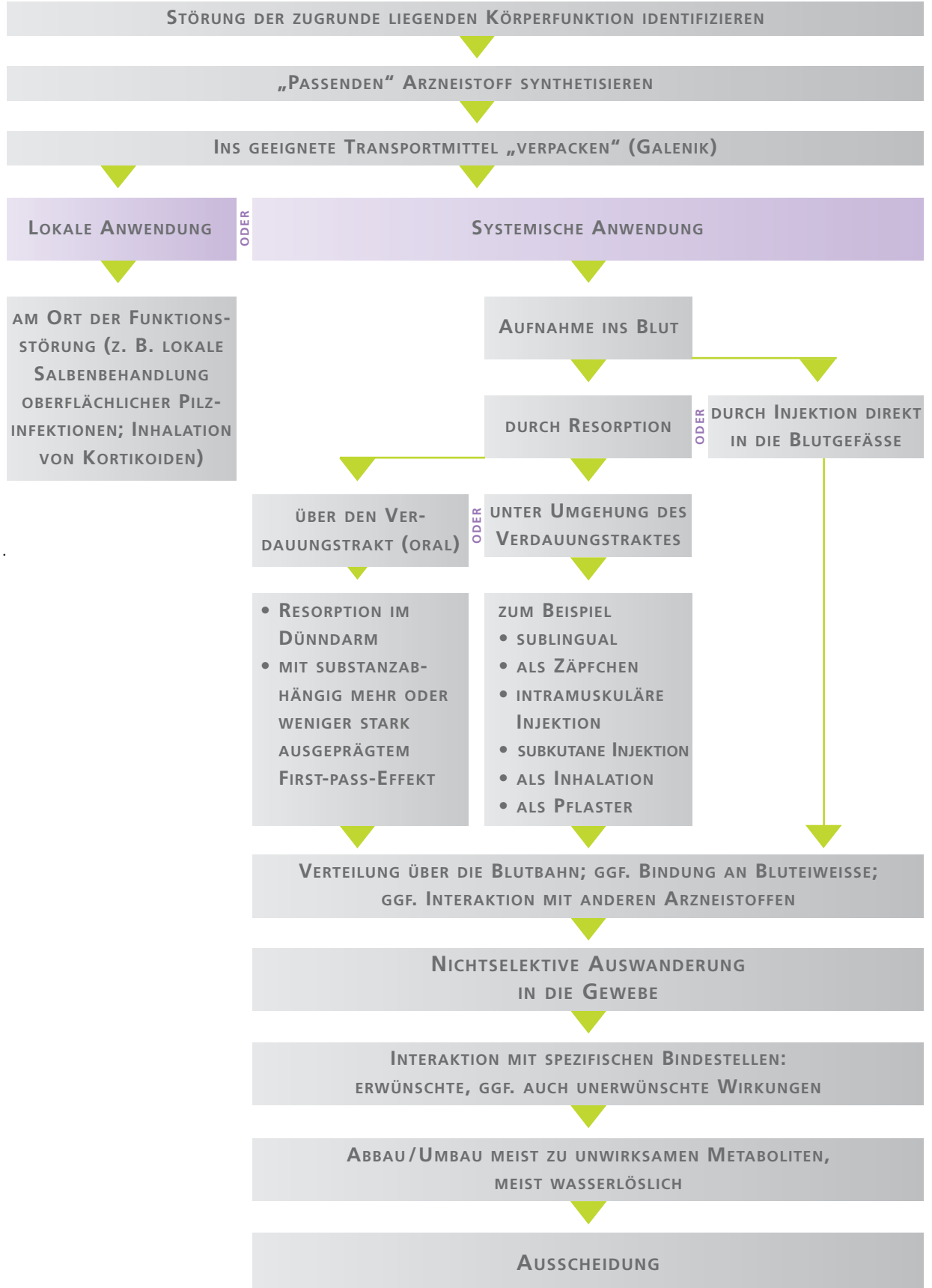
Zur Überprüfung der Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels erhält eine Gruppe von Patienten das zu testende Präparat, das so genannte Verum – also das „echte“ Arzneimittel, eine zweite Gruppe mit denselben Beschwerden ein möglichst identisch aussehendes und schmeckendes Plazebo. Die in beiden Gruppen aufgetretenen Effekte werden dann miteinander verglichen, und nur, wenn sich die Beschwerden in der Verum-Gruppe sehr viel deutlicher gebessert haben als bei dem Arzneimittel der Plazebo-Gruppe, sprechen Pharmakologen von einem wirksamen Arzneimittel.

Allgemein anerkannt ist, dass sich mit Plazebos bis zu 50 Prozent der Verum-Wirkung erzielen lassen. Und Plazebos können sogar „Nebenwirkungen“ verursachen. Magen-Darm-Beschwerden, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Erregung oder Depression: Das sind die häufigsten Symptome, über die Patienten nach Plazebo-Einnahme klagen.

Letzten Endes ist damit gezeigt, dass der Mensch mehr ist als die Summe der in ihm stattfindenden bekannten biochemischen Reaktionen. Allein die Aufforderung, ein Plazebo oder ein Verum einzunehmen, löst im Bewusstsein des Patienten schon etwas aus. Dieses „Etwas“ kann Auswirkungen auf Psyche, Hormonhaushalt und Immunsystem haben, denn diese Systeme sind sehr eng miteinander verbunden.

Deshalb kann manchmal auch schon ein einfühlsames Gespräch oder ein aufmunterndes Wort geradezu heilsam wirken.

# PRINZIPIEN DER ARZNEIMITTELENTWICKLUNG UND -WIRKUNG



## HERAUSGEBER

Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)  
Hausvogteiplatz 13 · 10117 Berlin  
Telefon 0 30/2 06 04 - 0 · Fax 0 30/2 06 04 -222  
www.vfa.de

## KONZEPTION UND GESTALTUNG

Winkel Design GmbH, Köln

## BILDNACHWEIS

Hoechst Archiv, 4  
Bildagentur Schuster/Liaison, 6  
Glaxo Wellcome, 9  
Science Photo Library/Focus:  
– Fotograf: Motta/Macchiarelli  
(Universität „La Sapienza“, Rom), 12  
– Fotograf: Prof. P. Motta  
(Universität „La Sapienza“, Rom), 17  
– Fotograf: Prof. P. Motta/  
Prof. P. T. Fujita, 21  
– Fotograf: Mehau Kulyk, 23  
E. Merck, 24  
Tony Stone Bildagentur, Titel

## DRUCK

Neusser-Werbedruck GmbH, Remscheid

Februar 2002



VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER E.V.

Hausvogteiplatz 13 · 10117 Berlin  
Telefon 0 30 / 2 06 04-0 · Fax 0 30 / 2 06 04-222  
[www.vfa.de](http://www.vfa.de)